

Title	Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma
Author(s)	村井, 大毅
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91770
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	村井 大毅
論文題名 Title	Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma (マルチオミクス解析により明らかとなった肝細胞癌における腫瘍内脂肪蓄積と腫瘍免疫微小環境の疲弊との関連性)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>肝臓がんは世界のがん関連死亡原因の第4位を占める難治性癌である。肝細胞癌（HCC）は、原発性肝癌の中で最も一般的なタイプであり、様々な病因を持つ不均一な疾患である。近年のサーベイランスや治療の進歩により、ウイルス性HCCの有病率が世界的に減少傾向にある一方で、非ウイルス性HCCの有病率は急速に増加しており、その原因は多量の飲酒、非アルコール性脂肪性肝疾患、糖尿病など様々である。HCCの多様性を理解し、標的治療法を開発するためには、発癌過程の分子メカニズムを解明することが重要であるが、特に非ウイルス性HCC患者における分子的特徴と臨床病理学的特徴の関係は十分に明らかにされていない。2020年に切除不能なHCC患者に対する薬物療法として、アテゾリズマブとベバシズマブを用いた抗PD-L1+抗VEGF療法が承認されたが、その効果は未だ限定的である。これは、HCC患者の分子異常や腫瘍免疫微小環境（TIME）の高い不均一性に起因していると考えられる。そこで、本研究では免疫療法が効きやすいHCC患者を特定するために、マルチオミクスアプローチによる非ウイルス性HCCの分子異常と腫瘍免疫微小環境のプロファイリングを行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>非ウイルス性HCC患者113名の腫瘍組織のRNAシーケンスを行い、HCCでゲノム異常が認められる69遺伝子を対象としてがんゲノム解析を行った。マルチオミクスアプローチにより分子・免疫学的プロファイリングを行った結果、非ウイルス性HCCは教師なし階層的クラスタリングにより3つの分子クラス（クラスI、II、III）に分類され、患者の予後を層別化することができた。予後が最も悪いクラスIはTP53変異と関連しており、細胞増殖が亢進したサブタイプであった。一方、予後が最も良いクラスIIIはCTNNB1変異と関連しており、免疫細胞浸潤の少ないサブタイプであった。非ウイルス性HCC症例の38%は、免疫細胞浸潤の強い免疫クラスと定義され、CTNNB1変異の頻度が低く、腫瘍内の脂肪蓄積を特徴とした。非ウイルス性HCC症例の23%を占める脂肪含有HCCは、T細胞の疲弊、M2マクロファージおよび癌関連線維芽細胞（CAF）の浸潤、PD-L1高発現、TGF-βシグナルの活性化によって特徴づけられる免疫浸潤は強いが免疫疲弊を特徴とするTIMEを呈した。空間的トランスクリプトーム解析により、脂肪含有HCCではTGF-βを産生するM2マクロファージとCAFが、近傍に存在する細胞傷害性T細胞に疲弊を誘導している可能性が示唆された。リポミクス解析により、脂肪含有HCCではバルミチン酸の増加を認めた。in vitroの解析では、バルミチン酸による肝細胞の脂肪蓄積は、PD-L1発現を亢進し、共培養したマクロファージと線維芽細胞の免疫抑制性表現型を促進することが示された。PD-L1が高発現し、免疫疲弊を特徴としたTIMEを呈することから、脂肪含有HCCは免疫療法に対して高い感受性を示すと考えられ、30名の切除不能進行HCC患者の抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体を用いた複合免疫療法への感受性を評価した。多くの場合、免疫療法の対象となる切除不能進行HCC患者は、ダイナミックCTやMRIで診断され、腫瘍生検を行わずに治療されることを考慮し、脂肪含有HCCを非侵襲的に診断することを試みた。HCCの手術症例を用いた解析により、脂肪含有HCCはケミカルシフトMRIにより診断可能であることが確認され、MRIで診断した脂肪含有HCC患者は、複合免疫療法によりPFSの有意な延長を示し、治療効果が良好であるという結果が得られた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>マルチオミクス解析により非ウイルス性HCCは予後やTIMEに応じて層別化され、腫瘍内脂肪蓄積と免疫療法感受性のTIMEとの関連が明らかになった。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村井 大毅			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹原 徹 印 署名
	副 査	大阪大学教授	谷内田 真一 署名
	副 査	大阪大学教授	岡田 隼象 署名
論文審査の結果の要旨			
<p>非ウイルス性肝細胞癌(HCC)における分子異常や腫瘍免疫微小環境(TIME)の詳細は明らかではない。そこで本研究では非ウイルス性HCC113例の切除腫瘍組織を用いてマルチオミクス解析を行っている。トランスクリプトームの階層的クラスタリングにより、非ウイルス性HCCは3つの分子クラスに分類され、患者の予後が層別化されることを示し、全体の23%を占める脂肪含有肝癌が免疫細胞浸潤かつ疲弊を特徴とすることを明らかにした。更にリポドミクス解析により脂肪含有肝癌で増加していたパルミチン酸に注目し、肝癌細胞株のIn vitro解析や空間的トランスクリプトーム解析を行い、パルミチン酸の貯留した癌細胞における免疫疲弊の誘導を証明した。更に臨床的意義として、MRIで診断した脂肪含有肝癌患者は、非含有患者と比べて抗PD-L1抗体・抗VEGF抗体併用療法による無増悪生存期間が有意に延長することを示した。本研究は、マルチオミクス解析により非ウイルス性HCCは予後やTIMEに応じて層別化されることを明確にし、腫瘍内脂肪蓄積と免疫療法感受性のTIMEとの関連を明らかにする内容であり、基礎研究で得た新たな知見を臨床的意義のあるものに発展させた興味深い内容であり、学位の授与に値すると考えられる。</p>			